

Faktor yang Memengaruhi Episode Transfusi *Packed Red Cell* (PRC) pada Anak dengan Keganasan

DIAN A. P. PURWANTO¹, SRI MULATSIH¹, TEGUH TRIYONO²

Departemen Ilmu Kesehatan Anak¹ dan Patologi Klinik²,
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Diterima: 14 Maret 2017; Direview: 12 Maret 2017; Disetujui: 27 Maret 2017

ABSTRACT

PRC transfusion is an adjuvant therapy frequently used in children with malignancy. There are some factors affecting transfusion episodes. For rational use of PRC must consider these factors. Objective: To find factors affecting transfusion episodes in children with malignancy. This retrospective cohort study evaluated children with malignancy between January 1 and December 31, 2015 who were admitted to Sardjito hospital. Patients were receiving therapy dan PRC transfusion during the four months following cancer diagnosis. Those with incomplete data or renal failure were excluded. The influence of these factors were analyzed with Chi-square or Fisher's exact and Kolmogorov-Smirnov when iligible, and the most influential factor were analyzed by logistic regression. Out of 123 subjects receiving a PRC transfusion, 56 (45,5%) subjects received a PRC transfusion more than one times episodes. Higher episodes of transfusion were observed for patients whose bleeding (RR 6.940 (95%CI 2.563 to 18.790). Lower episodes of transfusion were observed for patients receiving transfusion previously and hematological malignancies, but the result were not significant (RR 0,524 (IK95% 0,057 – 4,852) and 0,464 (IK 95% 0,140 – 1,540) respectively). Bleeding is factor affecting transfusion episodes of PRC in children with malignancy.

Keyword: episodes of packed red cell transfusion, epidemiology, children, malignancy

ABSTRAK

Transfusi PRC merupakan terapi *adjuvant* yang sering digunakan pada anak dengan keganasan. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi episode transfusi sehingga penggunaan PRC rasional harus mempertimbangkan faktor tersebut. Penelitian ini bertujuan mengetahui faktor yang memengaruhi episode transfusi PRC pada anak dengan keganasan. Penelitian kohort retrospektif pada anak (0–18 tahun) yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dengan penyakit keganasan yang telah terdiagnosis selama empat bulan dan mendapat terapi serta transfusi PRC sejak 1 Januari – 31 Desember 2015. Register tidak lengkap atau dengan gagal ginjal dieksklusi. Pengaruh faktor– faktor tersebut dianalisis dengan uji *Chi-square* atau uji *Fisher* serta *Kolmogorov-Smirnov* bila tidak memenuhi syarat, dan faktor yang paling berpengaruh dianalisis dengan uji *logistic regression*. Dari 123 subjek, 56 subjek dengan episode transfusi PRC > 1 kali. Keganasan hematologi, riwayat transfusi, dan perdarahan memengaruhi episode transfusi PRC > 1 kali. Analisis multivariat didapatkan perdarahan memengaruhi episode transfusi PRC > 1 kali (RR 6,940 (IK95% 2,563 – 18,790), namun riwayat transfusi dan keganasan hematologi tidak bermakna dengan nilai RR secara berturut-turut 0,524 (IK95% 0,057 – 4,852) dan 0,464 (IK 95% 0,140 – 1,540). Penelitian ini menyimpulkan bahwa perdarahan merupakan faktor yang memengaruhi episode transfusi PRC pada anak dengan keganasan.

Kata Kunci: episode transfusi *packed red cell*, epidemiologi, anak, keganasan

KORESPONDENSI:

Dian A. P. Purwanto
Departemen Ilmu
Kesehatan Anak
Universitas Gadjah Mada,
RSUP Dr. Sardjito,
Yogyakarta, Indonesia.
e-mail:
adine_2609@yahoo.com

PENDAHULUAN

Pasien keganasan berisiko tinggi menderita anemia, yang diperberat oleh efek samping terapi.^{1,2} Anemia pada keganasan menyebabkan penurunan kualitas hidup, penurunan efektivitas pengobatan, dan peningkatan mortalitas hingga 65%.^{2,3,4} Transfusi *packed red cell* (PRC) merupakan salah satu terapi pendukung untuk mengatasinya.⁵ Pemakaian PRC pada pasien keganasan cukup tinggi, yaitu 14,9% dan pada anak sekitar 60%.^{6,7}

Beberapa penelitian menyebutkan faktor-faktor yang memengaruhi episode transfusi PRC, antara lain usia, jenis dan derajat penyakit keganasan, jenis terapi, macam obat kemoterapi, intensitas dan durasi pemberian terapi, kadar hemoglobin (Hb) pre-transfusi, riwayat transfusi PRC sebelumnya, perdarahan, serta gangguan fungsi ginjal yang disebabkan oleh penyakit keganasan, efek samping terapi atau penyebab lain. Akan tetapi, penelitian yang terkait faktor-faktor tersebut, khususnya pada anak dengan keganasan, di Indonesia belum banyak diteliti.^{1,7-10}

Faktor-faktor yang memengaruhi menyebabkan banyak variasi dalam penentuan dan tingginya episode transfusi PRC pada pasien keganasan, khususnya pada anak. Hal ini menyebabkan munculnya permasalahan yang dihadapi terkait transfusi PRC sehari-hari, di antaranya penggunaan yang tidak rasional dan tepat indikasi, ketersediaan jumlah produk darah yang aman digunakan, risiko efek samping yang terjadi setelah pemberian komponen darah, dan tingginya pembiayaan untuk penggunaan komponen darah tersebut.²⁻⁴

Untuk mengatasi hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor (usia, kadar Hb pre-transfusi, riwayat transfusi PRC sebelumnya, jenis penyakit keganasan, jenis terapi, dan klinis perdarahan) yang memengaruhi episode transfusi PRC pada anak dengan keganasan di RSUP Dr. Sardjito.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan penelitian kohort retrospektif. Sampel penelitian diambil dari data register di Divisi Hematologi dan Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Unit Pelayanan Transfusi Darah (UPTD) RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, dengan teknik *consecutive sampling* pada semua anak dengan anemia serta penyakit keganasan yang rawat inap di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2015, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi usia di bawah 18 tahun, dengan anemia serta penyakit

keganasan yang mendapat transfusi PRC maupun tidak, dirawat di RSUP Dr. Sardjito, serta terdiagnosis dengan penyakit keganasan selama 4 bulan dan telah mendapatkan terapi.¹ Kriteria eksklusi meliputi anak dengan penyakit gagal ginjal dan data register tidak lengkap.

Besar sampel penelitian dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel minimal untuk studi kohort retrospektif. Standar deviasi pada tingkat kesalahan 5%, tingkat kepercayaan 95% (1,96), power penelitian 90%, dan nilai risiko relatif (RR) berdasarkan penelitian sebelumnya untuk setiap variabel bebas.^{1,8-12} Besar sampel minimal adalah 44 sampel pada tiap kelompok. Variabel tergantung adalah jumlah episode transfusi PRC dan variabel bebas adalah usia, kadar Hb pre-transfusi, riwayat penggunaan PRC sebelumnya, jenis penyakit keganasan, jenis terapi, dan perdarahan. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Data dikumpulkan oleh peneliti menggunakan kuesioner. Pengamatan episode transfusi PRC pada setiap pasien dilakukan selama empat bulan setelah pasien terdiagnosis keganasan dan tercatat dalam data register. Data dimasukkan dan dianalisis menggunakan program komputer SPSS *statistics* versi 20. Data deskriptif karakteristik subjek disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Data numerik dengan distribusi data normal ditampilkan dalam bentuk rerata dan simpang baku, sedangkan data numerik dengan distribusi data tidak normal ditampilkan dalam bentuk median (nilai p₂₅ - p₇₅). Data kategorik ditampilkan dalam bentuk proporsi. Analisis statistik bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* untuk tabel 2 x 2 bila memenuhi syarat, bila tidak digunakan uji *Fisher*; dan untuk tabel 2 x k analisis dengan uji *Chi-square* bila memenuhi syarat, bila tidak digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil analisis bivariat variabel bebas terhadap episode transfusi PRC diolah lebih lanjut dengan analisis multivariat dengan menggunakan uji *logistic regression*. Variabel yang diikutkan dalam uji multivariat adalah variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ dan tidak terdapat sel yang kosong.

HASIL

Didapatkan 123 subjek penelitian yang terdiri dari 56 subjek dengan episode transfusi PRC > 1 kali dan 67 subjek dengan episode transfusi PRC ≤ 1 kali. Tidak didapatkan perbedaan karakteristik dasar antara dua kelompok dalam studi ini (Tabel 1).

Tabel 1: Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Episode transfusi > 1 kali n = 56	Episode transfusi < 1 kali n = 67
Umur (tahun)		
Median (nilai p25 – p75)	6 (1 – 17)	5 (0,5 – 17)
Jenis kelamin, n(%)		
Laki-laki	29 (51,8)	40 (59,7)
Perempuan	27 (48,2)	27 (40,2)
Jenis penyakit, n(%)		
Keganasan hematologi	38 (67,9)	41 (61,2)
Tumor padat	18 (32,1)	26 (38,8)
Keganasan hematologi, n (%)		
ALL	25 (65,8)	35 (85,4)
AML	13 (34,2)	6 (14,6)
Tumor padat, n(%)		
Retinoblastoma	4 (22,2)	3 (8,0)
Neuroblastoma	2 (11,1)	4 (16,0)
Penyakit lainnya	12 (66,7)	19 (76,0)
Kadar Hb pre-transfusi/ episode transfusi (g/dL)		
Median (nilai p25 – p75)	8,30 (2,2 – 9,9)	8,75 (5,3 – 10,1)

Dari hasil analisis bivariat didapatkan sampel dengan *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) memiliki rata-rata episode transfusi PRC lebih rendah,

sedangkan sampel dengan riwayat transfusi sebelum terapi dan klinis perdarahan memiliki rata-rata episode transfusi PRC lebih tinggi (Tabel 2).

Tabel 2: Analisis bivariat variabel bebas dan episode transfusi PRC

Variabel	Episode transfusi > 1 kali n = 56	Episode transfusi < 1 kali n = 67	RR (IK95%)	Nilai p
Umur				
< 5 tahun	26(46,4)	32 (47,8)	0,971	
≥ 5 tahun	30(53,6)	35 (52,2)	(0,659 – 1,432)	
Jenis penyakit				
Keganasan hematologi	38 (67,9)	41 (61,2)	1,176	
Tumor padat	18 (32,1)	26 (38,8)	(0,771 – 1,794)	
Keganasan hematologi				
ALL	25 (65,8)	35 (85,4)	0,609	
AML	13 (34,2)	6 (14,6)	(0,397 – 0,934)	
Tumor padat				
Retinoblastoma	4 (22,2)	3 (8,0)		0,984
Neuroblastoma	2 (11,1)	4 (16,0)		
Penyakit lainnya	12 (66,7)	19 (76,0)		
Jenis terapi				
Kemoterapi	53 (94,6)	63 (94,0)		1,000
Radioterapi	1 (1,8)	2 (3,0)		
Pembedahan	2 (3,6)	2 (3,0)		
Kadar Hb pre transfusi				
>8 g/dL	48 (85,7)	47 (70,1)	0,963	
< 8 g/dL	8 (14,3)	20 (29,9)	(0,604 – 1,535)	
Riwayat transfusi				
Ya	36 (64,3)	21 (31,3)	2,084	
Tidak	20 (35,7)	46 (68,7)	(1,375 – 3,160)	
Perdarahan				
Ya	38 (67,9)	19 (28,4)	2,444	
Tidak	18 (32,1)	48 (71,6)	(1,583 – 3,775)	

Dari hasil analisis multivariat didapatkan klinis perdarahan meningkatkan rata-rata episode transfusi PRC secara bermakna, sedangkan riwayat transfusi sebelum terapi dan keganasan hematologi menurunkan rata-rata episode transfusi PRC, tetapi tidak bermakna secara statistik (Tabel 3).

Tabel 3: Analisis multivariat variabel yang memengaruhi episode transfusi PRC

Variabel	RR (IK 95%)
Riwayat transfusi sebelumnya	0,524 (0,057 – 4,852)
Perdarahan	6,940 (2,563 – 18,790)
Keganasan hematologi	0,464 (0,140 – 1,540)

PEMBAHASAN

Proporsi karakteristik subjek sama dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan sebagian besar subjek penelitian yang mendapatkan transfusi PRC terdiagnosis sebagai keganasan hematologi. Hal ini disebabkan kondisi depresi sumsum tulang yang mengakibatkan pasien lebih rentan terjadi anemia.^{1,8,9} Selain itu, penelitian Ruggiero *et al.* menunjukkan 65% anak mendapatkan transfusi PRC setelah mendapat kemoterapi intensif. Hal ini disebabkan efek samping dari kemoterapi yang memperberat kondisi anemia pada penyakit keganasan.¹²

Median kadar Hb pre-transfusi pada penelitian ini sesuai dengan panduan dari *National Comprehensive Cancer Network* yang menyatakan indikasi transfusi PRC pada kelompok tidak ada gejala (kadar Hb 7 – 9 g/dL), pada kelompok dengan gejala (kadar Hb 8 – 10 g/dL), dan pada kelompok dengan gejala jantung (kadar Hb \geq 10 g/dL).⁵ Walaupun demikian, keputusan pemberian PRC pada setiap anak dengan anemia dan penyakit keganasan di institusi tempat penelitian ini berlangsung berbeda-beda dan belum ada standar nilai kadar Hb pre-transfusi yang ditetapkan sebagai standar untuk transfusi PRC.

Proporsi kelompok dengan episode transfusi PRC > 1 kali pada penelitian ini lebih kecil dibandingkan dari penelitian sebelumnya yang menunjukkan kelompok dengan episode transfusi > 1 kali sebesar 54%.¹ Hal ini dipengaruhi oleh banyak faktor. Hasil analisis bivariat beberapa faktor terhadap episode transfusi PRC pada penelitian ini didapatkan keganasan hematologi tidak bermakna secara statistik meningkatkan episode transfusi PRC > 1 kali. Namun, setelah dilakukan analisis subgrup pada kelompok keganasan hematologi didapatkan kelompok dengan

ALL secara bermakna menurunkan episode transfusi > 1 kali. Hasil ini berbeda dari penelitian sebelumnya yang menyatakan tumor padat menurunkan risiko transfusi PRC (RR 0,56; IK 95% 0,48 – 0,64), walaupun setelah dilakukan analisis stratifikasi terhadap jenis penyakit, tumor padat tidak berpengaruh secara signifikan terhadap transfusi PRC (RR 0,87; IK95% 0,71 – 1,07).⁹ Pada hasil analisis bivariat terhadap jenis penyakit didapatkan distribusi data yang tidak normal dan pada kelompok keganasan hematologi tidak dilakukan stratifikasi terhadap derajat penyakit. Kedua hal tersebut dapat memengaruhi hasil penelitian, walaupun pada penelitian sebelumnya didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna kebutuhan transfusi PRC selama fase induksi antara kelompok risiko standar dan tinggi pada pasien dengan limfoblastik leukemia akut.⁸

Hasil analisis bivariat menunjukkan faktor lain yang memengaruhi episode transfusi PRC > 1 kali adalah riwayat transfusi sebelum terapi dan klinis perdarahan. Kedua faktor tersebut bermakna meningkatkan episode transfusi PRC > 1 kali. Penelitian Couture tentang pengaruh riwayat transfusi sebelumnya terhadap pemberian transfusi PRC berikutnya pada pasien keganasan didapatkan riwayat transfusi PRC sebelumnya meningkatkan risiko pemberian transfusi PRC berikutnya (RR 2,14; IK95% 1,73-2,65). Salah satu alasan yang mungkin menyebabkan hal tersebut adalah pandangan atau luaran yang lebih buruk yang dialami oleh pasien yang mendapat transfusi sebelumnya. Hal ini membuat para klinisi memberikan transfusi walaupun pasien tersebut anemia ringan dan tanpa gejala.¹¹

Klinis perdarahan juga merupakan salah satu faktor risiko yang memengaruhi transfusi PRC berulang pada pasien keganasan, walaupun terdapat beberapa faktor yang juga harus dipertimbangkan dalam transfusi PRC pada anak dengan keganasan, yaitu status klinis, komorbiditas, dan tanda perbaikan hematologi akibat obat yang didapat. Namun, ada beberapa klinisi yang tetap memberikan transfusi walaupun pasien tersebut anemia ringan dan tanpa gejala.⁸

Hasil analisis bivariat untuk umur didapatkan umur < 5 tahun tidak bermakna secara statistik menurunkan episode transfusi PRC > 1 kali. Namun, pada penelitian ini didapatkan distribusi data tidak normal pada variabel umur yang dapat memengaruhi hasil penelitian sehingga tidak signifikan secara statistik setelah dilakukan analisis data. Hasil ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan anak dengan usia < 5 tahun dengan

penyakit keganasan dan mendapatkan kemoterapi lebih rentan mengalami anemia dan berisiko mendapatkan transfusi PRC.¹³⁻¹⁵ Akan tetapi, perlu dipertimbangkan faktor lain yang dapat memengaruhi episode transfusi PRC pada anak dengan penyakit keganasan.

Hasil analisis bivariat untuk jenis terapi didapatkan hasil tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hal ini mungkin dikarenakan distribusi data tidak normal pada variabel jenis terapi. Pada penelitian ini tidak dilakukan analisis terhadap jenis kemoterapi yang didapat. Hal ini juga berpengaruh terhadap transfusi PRC. Pada penelitian Ruggiero *et al.*, didapatkan anak yang mendapatkan kemoterapi standar mendapatkan transfusi PRC sebanyak 38% dan yang mendapatkan kemoterapi ringan sebanyak 21%. Anak yang mendapatkan kemoterapi yang mengandung platinum lebih berisiko terjadi anemia berat. Yang mendapatkan transfusi PRC pada kedua kelompok: 21% menjadi 50% ($p < 0,05$) pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi ringan; dan 38% menjadi 50% ($p < 0,05$) pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi standar.⁸ Durasi pemberian kemoterapi juga memengaruhi transfusi PRC pada pasien anak dengan keganasan. Pada penelitian Ruggiero *et al.*, didapatkan sekitar 45% pasien terdiagnosis anemia sedang hingga berat, sekurangnya satu kali setelah 3 bulan mendapat terapi. Angka kejadian tersebut meningkat menjadi 68% setelah 8 bulan mendapat terapi ($p = 0,04$). Penelitian ini dilakukan pada anak dengan anemia, terdiagnosis dengan penyakit keganasan selama 4 bulan, dan telah mendapatkan terapi. Hal ini akan memengaruhi pemberian transfusi PRC jika dibandingkan pada anak yang telah mendapat terapi 8 bulan.⁸

Hasil analisis bivariat untuk kadar Hb pre-transfusi didapatkan kadar Hb pre-transfusi > 8 g/dL tidak bermakna secara statistik menurunkan episode transfusi PRC > 1 kali. Namun, pada penelitian ini didapatkan distribusi data tidak normal pada variabel kadar Hb pre-transfusi yang dapat memengaruhi hasil penelitian sehingga tidak signifikan secara statistik. Median kadar Hb pre-transfusi setiap episode transfusi pada penelitian ini adalah 8,2–8,7 (2,2 – 9,9) g/dL dengan klinis perdarahan dan 8,3–8,9 (5,6 – 10,1) g/dL tanpa klinis perdarahan. Kadar ini sesuai dengan panduan dari *National Comprehensive Cancer Network*. Akan tetapi, penatalaksanaan anemia pada penyakit keganasan dengan transfusi PRC berdasarkan kadar Hb sebelum transfusi masih kontroversi. Penatalaksanaan anemia

berat pada umumnya adalah pemberian transfusi PRC, tetapi penatalaksanaan anemia ringan hingga sedang adalah konservatif dengan pengawasan pada dampak yang ditimbulkan akibat anemia. Dampak yang ditimbulkan akibat anemia pada anak-anak lebih sulit dinilai dibandingkan pada orang dewasa. Hal ini disebabkan kadar nilai normal hemoglobin pada anak lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa dan anak lebih dapat mengkompensasi pada kondisi kadar hemoglobin yang rendah dibandingkan pada orang dewasa.⁸ Akan tetapi, transfusi PRC tetap merupakan terapi standar untuk penatalaksanaan anemia pada keganasan. Transfusi PRC pada kondisi anemia ringan hingga sedang ditunda hingga kadar Hb menurun. Walaupun batas kadar Hb pre-transfusi untuk pemberian transfusi PRC pada beberapa institusi berbeda, transfusi PRC tetap diberikan ketika kadar Hb ≤ 8 g/dL meskipun pada anak tidak didapatkan gejala. Hal ini menyebabkan pengaruh kadar Hb pre-transfusi terhadap episode transfusi PRC sulit dinilai, dikarenakan banyak faktor yang memengaruhi selain kadar Hb pre-transfusi.

Hasil analisis multivariat pada ketiga faktor tersebut (riwayat transfusi sebelumnya, perdarahan dan keganasan hematologi) yang memengaruhi episode transfusi PRC didapatkan klinis perdarahan secara bermakna meningkatkan episode transfusi PRC > 1 kali. Namun, riwayat transfusi sebelum terapi dan keganasan hematologi menurunkan episode transfusi PRC > 1 kali dan tidak bermakna secara statistik. Perdarahan merupakan salah satu faktor yang tidak dapat diprediksi dan dapat menyebabkan anemia pada pasien keganasan.^{16,17} Perdarahan meningkatkan risiko transfusi PRC berulang yang bergantung pada derajat anemia dan komorbiditas yang ditimbulkan.¹⁸⁻²⁰ Akan tetapi, pada penelitian ini tidak dilakukan analisis terhadap jenis dan lokasi perdarahan, di mana hal ini dapat memengaruhi hasil penelitian.

Kelemahan penelitian ini adalah derajat penyakit keganasan, jenis obat (kemoterapi) yang didapatkan, durasi pemberian obat kemoterapi, standar kadar Hb pre-transfusi untuk keputusan transfusi PRC, jenis dan lokasi perdarahan, serta faktor lain (seperti infeksi, status gizi, asupan nutrisi serta mikronutrien, dan pengobatan lain) tidak dianalisis dalam penelitian ini. Faktor-faktor tersebut juga dapat memengaruhi episode transfusi PRC pada pasien anak dengan keganasan. Selain itu, data pada penelitian ini diperoleh dari data register di mana hal ini dapat menimbulkan bias informasi.

KESIMPULAN

Perdarahan merupakan faktor yang memengaruhi episode transfusi PRC pada anak dengan keganasan.

SARAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi tenaga medis agar dapat lebih memberikan perhatian pada anak dengan anemia dan penyakit keganasan, khususnya yang mendapat transfusi PRC, untuk lebih restriktif dalam memberikan transfusi PRC dengan tetap memperhatikan kondisi klinis sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Bagi penelitian selanjutnya, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan desain penelitian kohort prospektif untuk mengurangi bias informasi dan menilai faktor-faktor lain yang berpengaruh dengan metode yang lebih valid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Estrin JT, Schocket L, Kregenow R., Henry DH. A retrospective review of blood transfusion in cancer patients with anemia. *The Oncologist* 1999; 4: 318 – 324.
2. Rouli N, Amalia P. Anemia pada penyakit keganasan anak. *Sari Pediatri* 2005; 6(4): 176-181.
3. Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, Belvedere O, Aprile G, Ramello M, et al. Fatigue: a main component of anemia symptomatology. *Seminars in Oncology* 2001; 28: 15–18.
4. Vaupel P. The Role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 5): 10-17.
5. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The Oncologist* 2011; 16(suppl 3): 12 - 18.
6. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-2306.
7. Ruggiero A, Riccardi R. Interventions for anemia in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 451–454.
8. Nancy Y, Sumantri D. Latar belakang penyakit pada penggunaan transfusi komponen darah pada anak. *Sari Pediatri* 2011; 13(3): 159-164.
9. Yong M, Riis A, Fryek J, Moller B, Johnsen S. Predictors and patterns of red blood cell transfusion use among newly diagnosed cancer patients with chemotherapy-associated anemia in Western Denmark (1998–2003). *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 91-99.
10. Lightdale JR, Adrienne G, Randolph, Chau M, Tran, Jiang H, et al. Impact of a conservative red blood cell transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 813-817.
11. Couture F, Turner AR, Melosky B, Plante RK, Lau CY, Quirt I. Prior red blood cell transfusions in cancer patients increase the risk of subsequent transfusions with or without recombinant human erythropoietin management. *The Oncologist* 2005; 10: 63 – 71.
12. Ruggiero A, Attina G, Haber M, Coccia P, Lazzareschi I, Riccardi R. Assessment of chemotherapy-induced anemia in children with cancer. *Cent. Eur. J. Med* 2008; 3(3): 341-345.
13. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; 7: 49-64.
14. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-2306.
15. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:448–450.
16. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135: 634-41.
17. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2006; 91: 1530-1537.
18. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; 7: 49-64.
19. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42: 1398-1413.
20. Wong E, Perez-Albuern E, Moscow J. Transfusion management strategies: a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialist. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(2): 119-127.